



Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. **Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy**

Systemic therapy of recurrent or persistent cancer of the cervix.

Recommendations of the Polish Gynecological Society

- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz** – Poznań
- **prof. dr hab. Antoni Basta** – Kraków
- **prof. dr hab. Jan Kotarski** – Lublin
- **prof. dr hab. Janina Markowska** – Poznań
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski** – Łódź
- **prof. dr hab. Stefan Sajdak** – Poznań
- **prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki** – Warszawa
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński** – Poznań

Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w powyższym składzie w lipcu 2015 roku opracował rekomendacje w zakresie wskazania możliwości systemowego leczenia nawrotowego, przetrwałego lub przerzutowego (ang. *metastatic*) raka szyjki macicy.

Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce wykazuje tendencję spadkową. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 roku zachorowało ponad 2700 kobiet (nowszych danych brak). Nie dysponujemy również polskimi danymi dotyczącymi rozkładu stopni zaawansowania FIGO u chorych na raka szyjki macicy. W województwie wielkopolskim w 2010 roku zarejestrowano 223 przypadki tej choroby; chore w stopniu FIGO IA stanowiły 13%, w stopniu FIGO IB-IIA – 22%, w FIGO IIB-IVA – 52% a w IVB 13% [1]. Z zestawienia wynika, że prawie 70% nowo rozpoznawanych raków przekracza granice szyjki macicy w momencie rozpoczynania leczenia. Według piśmiennictwa 5-letnie przeżycia chorych w stopniu FIGO II wynoszą około 60%, w FIGO III – 33% a u chorych, u których nowotwór przekracza granice miednicy – wynoszą 17% [2].

Pierwszy etap leczenia w zaawansowanym raku szyjki macicy polega na zastosowaniu radiochemioterapii. Stosuje się cisplatynę (40 mg/m^2) raz w tygodniu w czasie napromieniania. Im niższy stopień zaawansowania, tym więcej chorych zostanie tym sposobem wyleczonych. U pozostałych choroba przyjmie postać przetrwałą lub nastąpi jej nawrót w różnie długim czasie od zakończenia radiochemioterapii. Te chore kwalifikuje się do leczenia systemowego, którego celem jest przedłużenie życia oraz utrzymanie jego jakości.

Czynniki prognostyczne ryzyka nawrotu choroby

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym ryzyka nawrotu nowotworu jest stopień zaawansowania wg FIGO; im jest on wyższy tym większe ryzyko niepowodzenia leczenia pierwotnego. Również, im wyższy stopień zaawansowania, tym obserwuje się mniejszą korzyść ze stosowania radiochemioterapii w porównaniu do samej radioterapii [3]. Do czynników źle rokujących dla wyleczenia zaliczamy także zajęcie węzłów chłonnych, zajęcie okołonaczyniowej przestrzeni limfatycznej (LVSI – *Lymph-Vascular Space Invasion*) oraz przejście procesu nowotworowego na trzon macicy [4]. Objawem klinicznym sugerującym zajęcie przez nowotwór trzonu macicy jest zwykle także endofityczny wzrost guza. Wykonanie rezonansu magnetycznego oraz PET jest uznawane za wystarczające dla potwierdzenia przejścia procesu nowotworowego na powyższe struktury [5]. U około 50% chorych, u których w badaniu PET stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych, nastąpi nawrót choroby po standardowej radiochemioterapii [6, 7, 8]. Najczęstszą przyczyną zgonów chorych na raka szyjki macicy jest rozsiew choroby, ale u około 35% chorych obserwuje się lokoregionalne nawroty choroby [10].

Rozpoznanie przetrwałego lub nawrotowego raka szyjki macicy

Rozpoznanie przetrwałego, ale także nawrotowego raka szyjki macicy, jest trudne. Brak jest rekomendowanych kryteriów, na podstawie których można by w sposób pewny potwierdzić nawrót choroby lub niewyleczenie pierwotnego procesu nowotworowego. Zwykle uzyskanie materiału do oceny histologicznej jest trudne lub niemożliwe i trzeba postawić diagnozę w oparciu o objawy kliniczne oraz badania obrazowe. Rozpoznanie niewyleczenia pierwotnego procesu nowotworowego nastręcza szczególnie wiele wątpliwości. Diagnostyka prowadzona jest zwykle w krótkim okresie czasu od przebytej radiochemioterapii a objawy lub zmiany obserwowane w badaniu klinicznym, ginekologicznym i w badaniach obrazowych mogą być trudne do interpretacji. Sugeruje się, aby w okresie 3-4 miesięcy po zakończeniu leczenia wykonać chorym badanie PET. Obecność ognisk o wzmożonym wychwycie fludeoksyglukozy może być czynnikiem predykcyjnym niewyleczenia lub nawrotu [9].

Chemioterapia w leczeniu nawrotowego lub przetrwałego raka szyjki macicy

W leczeniu nawrotowego oraz rozsiańszego – przerzutowego procesu nowotworowego rekomenduje się zastosowanie kombinacji cisplatyny (50 mg/m^2) z paklitaksemem (135 mg/m^2) lub w przypadku niemożności podania paklitakselu – kombinacji cisplatyny z innymi chemioterapeutykami: winorelbina, gemcytabiną lub topotekanem. Przy wyborze kombinacji leków należy wziąć pod uwagę przede wszystkim profil ich toksyczności w odniesieniu do ogólnej kondycji chorej. Możliwe jest zastąpienie cisplatyny karboplatiną (AUC 5), która ma lepszy od cisplatyny profil cytotoxyczności. W tym schemacie leczenia obserwuje się niższą częstość neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz podwyższenia stężenia kreatyniny (lepszą funkcję nerek), natomiast częściej występuje trombocytopenia i neuropatia. Stosując schematy oparte na platynie uzyskuje się zwykle krótkotrwałą remisję. Przeżycia wynoszą średnio 12 miesięcy [11]. Należy pamiętać, że odpowiedź na chemioterapię zależy od lokalizacji nawrotu. Nawroty w miednicy, która uprzednio była napromieniana, są niewrażliwe na leki cytostatyczne [12].

Dodatkowo, krótki czas od zakończenia leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu lub rozsiewu choroby jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.

Terapie celowane

Przetrwała infekcja HPV może prowadzić do rozwoju guza nowotworowego, do czego niezbędny jest proces neowaskularyzacji, w którym kluczową rolę odgrywa czynnik wzrostu śródbłonna naczyń – VEGF [13]. Bewacyzumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko VEGF. W badaniu III fazy GOG 240 obejmującym 452 chore, w czterech grupach chorych podawano cisplatynę z paklitaksemem lub cisplatynę z topotekanem, łącząc je lub nie z bewacyzumabem.

W obu grupach leczonych tylko chemioterapią nie zaobserwowano różnic w całkowitym przeżyciu chorych (OS). W grupach leczonych chemioterapią z bewacyzumabem wykazano znamienne dłuższe OS (17 miesięcy vs. 13,3 miesiąca). Odsetek odpowiedzi na leczenie był także wyższy dla grup z bewacyzumabem (48% vs. 36%). Szczególną korzyść z leczenia celowanego anty-VEGF odniosły chore, które wcześniej już otrzymywały platynę (w czasie radioterapii). Odpowiedź na leczenie obserwowano także u chorych z nawrotem zlokalizowanym w polu uprzedniego napromieniania. Powikłania leczenia były znamienne częściej obserwowane u chorych leczonych bewacyzumabem. Przetoki wystąpiły u 6% chorych leczonych terapią celowaną (u 1% leczonych tylko chemioterapią), nadciśnienie u 25% chorych (2% w grupie leczonych chemioterapią), neutropenia u 35% (25% w grupie chemioterapii) i zakrzepica u 8% w porównaniu do 1% w grupie nieleczonych przeciwciałem [14].

Bewacyzumab został zarejestrowany do leczenia nawrotowego lub przetrwałego raka szyjki macicy. „Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitaksemem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitaksemem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w kombinacji z pochodnymi platyny” [15]. Zalecana dawka leku wynosi 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze podawanie leku.

Podsumowanie

Wskaźniki dotyczące liczby nowych zachorowań oraz, co bardzo istotne, zgonów, są wyższe w Polsce niż w krajach o podobnej charakterystyce. Skumulowane ryzyko zgonu z powodu raka szyjki macicy kobiet w wieku do 74 lat jest w Polsce kilkakrotnie wyższe niż w innych krajach Europy i wynosi w 0,60%, podczas gdy w Czechach – 0,35%, Hiszpanii – 0,22% a w Wielkiej Brytanii 0,18% (dane na podstawie bazy Globocan 2012). Jest zatem zasadne wprowadzenie terapii, które są skuteczne w zakresie poprawy długości przeżyć chorych ze znacznym zaawansowaniem choroby. Istnieją przekonujące dowody naukowe na to, że zastosowanie bewacyzumabu wraz z chemioterapią u chorych z przetrwałym, nawracającym i przerzutowym rakiem szyjki macicy powoduje poprawę wyników leczenia. Obserwowane działania niepożądane są podobne, jak w innych zarejestrowanych wskazaniach do stosowania bewacyzumabu. Dołączenie leku do chemioterapii nie wpływa negatywnie na ocenianą w badaniu jakość życia chorych.

Jak wspomniano, nie są dostępne dane dotyczące liczby pacjentek w poszczególnych etapach zaawansowania choroby. Przybliżona liczba chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawracającym rakiem szyjki macicy, u której byłoby możliwe zastosowanie bewacyzumabu wynosi 550-600 pacjentek (oszacowanie ekspertów). W oszacowaniu tym uwzględniono odsetek chorych, u których stan sprawności, brak przeciwwskazań do chemioterapii i/lub bewacyzumabu oraz brak wskazań do leczenia innego niż chemioterapia, pozwala na zastosowanie chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy.

W oparciu o przytoczone wyżej badania można wnosić, że możliwość kwalifikowania chorych na raka szyjki macicy na etapie nawrotu, wznowy lub odległych przerzutów do leczenia chemioterapią (cisplatyna + paklitaksel) w połączeniu z bewacyzumabem znacząco poprawi wyniki leczenia i wydłuży życie chorych.

Zalecenia PTG

1. Nawrotowy, przetrwały lub rozsiały rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub topotekanu łącznie z bewacyzumabem.
2. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych.

Żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

1. Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2012 roku. Biuletyn nr II Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań 2014.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, [et al.]. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011, 61, 69-90.
3. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, [et al.]. Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecol Oncol.* 1991, 41, 199-205.
4. Gien LT, Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Surg Oncol.* 2009, 99, 242-247.
5. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imag.* 2008, 8, 146-155.
6. Narayan K, Fisher RJ, Bernshaw D, [et al.]. Patterns of failure and prognostic factor analyses in locally advanced cervical cancer patients staged by positron emission tomography and treated with curative intent. *Int J Gynecol Cancer.* 2009, 19, 912-918.
7. Narayan K, Fisher R, Bernshaw D. Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2006, 16, 623-630.
8. Narayan K, McKenzie AF, Hicks RJ, [et al.]. Relation between FIGO stage, primary tumor volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2003, 13, 657-663.
9. Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, [et al.]. The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries. *J Nucl Med.* 2009, 50, Supl 1, 64S-73S.
10. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008, 26, 5802-5812.
11. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, [et al.]. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 4649-4655.
12. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, [et al.]. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 1999, 17, 2676-2680.
13. Eskander RN, Tewari KS. Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2014, 6, 280-292.
14. Tewari KS, Sill MW, Long III HJ, [et al.]. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer *N Engl J Med.* 2014, 370 (8), 734-743.
15. Charakterystyka produktu leczniczego: bewacyzumab.